

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ОСОБЕННОСТИ МЕСТНОГО ИММУНИТЕТА КОЖИ У ДЕТЕЙ,
СТРАДАЮЩИХ АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМП.Г. Бедин¹, С.А. Ляликов², В.А. Басинский², Л.В. Новомлинова³, О.В. Вежел²¹УО «Гродненский государственный медицинский университет»²ГУ «Гродненский областной центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья»³УЗ «Гродненская областная детская клиническая больница»

Реферат

Особенности местного иммунитета кожи у детей, страдающих атопическим дерматитом. Обследованы 27 детей с атопическим дерматитом (АД). Медиана возраста составила 7,0 лет, интерквартильный размах – 2,0-11,0 лет. Для сравнения были использованы 48 образцов кожи, полученных от детей, сопоставимых по возрасту с детьми основной группы, но без клинических признаков АД и гнойно-воспалительных заболеваний кожи. Установлено, что в отличие от кожи пациентов с АД, в строме нормальной кожи IgE, IgG, TGFβ, CD1 не экспрессируются, а CD8+ клетки встречаются в единичных случаях, в эпителии пациентов с АД уровни экспрессии анализируемых антигенов, за исключением IgE и CD4, достоверно выше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$ во всех случаях сравнений). Можно предположить, что CD4+ клетки в инфильтрате являются регуляторными, вырабатывая TGFβ, они поддерживают иммунологическую толерантность к собственным антигенам. Побочным эффектом этого является акантоз и развитие толерантности к антигенам бактерий, заселяющих кожный покров. В результате снижается активность воспаления, что проявляется снижением уровня СРБ, наличием отрицательных корреляционных связей между интенсивностью экспрессии CD4 и морфологическими проявлениями АД. Избыточная активность T-reg клеток способствует хронизации воспалительного процесса, обострения которого могут инициироваться и поддерживаться инфекционными агентами, однако недостаток регуляторной активности повышает риск развития аутоиммунных процессов.

Ключевые слова: атопический дерматит, дети, морфология, иммуногистохимия.

FEATURES OF LOCAL SKIN IMMUNITY IN CHILDREN
SUFFERING FROM ATOPIC DERMATITISP.G. Bedin¹, S.A. Lyalikov², V.A. Basinsky², L.V. Novomlinova³, O.V. Vezhel²¹Educational Institution "Grodno State Medical University"²State Institution "Grodno Regional Center for Hygiene, Epidemiology and Public Health"³Healthcare Institution "Grodno Regional Children's Clinical Hospital"

Abstract

The features of local skin immunity in children suffering from atopic dermatitis. 27 children with atopic dermatitis (AD) were examined. The median age was 7.0 years, and the interquartile range was 2.0-11.0 years. For comparison we used 48 skin samples obtained from children who were comparable in age to the children of the main group, but without clinical signs of AD and purulent-inflammatory skin diseases. It was found that in contrast to the skin of patients with AD, in normal skin stroma IgE, IgG, Tgfβ, CD1 are not expressed, and CD8+ cells are found in isolated cases. The levels of expression of the analyzed antigens in the epithelium of patients with AD, with the exception of IgE and CD4, are significantly higher than in the control group ($p < 0.05$ in all cases of comparisons). It can be assumed that CD4+ cells in the infiltrate are regulatory, producing TGFβ, they maintain immunological tolerance to their own

antigens. A side effect of this is acanthosis and the development of tolerance to the antigens of bacteria that populate the skin. As a result, the activity of inflammation decreases which is manifested by a decrease in the level of CRP, the presence of negative correlations between the intensity of CD4 expression and morphological manifestations of AD. The excessive activity of T-reg cells contributes to the chronicization of the inflammatory process, exacerbations of which can be initiated and maintained by infectious agents, but the lack of regulatory activity increases the risk of developing autoimmune processes.

Key words: atopic dermatitis, children, morphology, immunohistochemistry.

ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АД) – это хроническое аллергическое заболевание, развивающееся у лиц с генетической предрасположенностью к атопии, имеющее рецидивирующее течение с возрастными особенностями клинических проявлений и характеризующееся экссудативными и/или лихеноидными высыпаниями, повышением уровня сывороточного IgE и гиперчувствительностью к специфическим (аллергенам) и неспецифическим раздражителям [11]. АД – наиболее частое заболевание кожи у лиц детского возраста. По данным Всемирной аллергологической организации (WAO), распространенность заболевания среди детей составляет 15-30%. За последние 3 десятилетия заболеваемость в промышленно развитых странах выросла в 2-3 раза [2].

Известно, что заболевание развивается на фоне генетической предрасположенности. В ее основе находится мутация в гене филаггрина [3]. Однако значительный вклад в развитие заболевания вносят внешнесредовые факторы, один из которых – микробная колонизация. К патогенетически значимой флоре относятся *Staphylococcus aureus*, *Malassezia furfur*, представители рода *Candida* [4, 3, 6]. На современном этапе сохраняется множественность взглядов на этиопатогенез и особенности терапии представителей разных научных школ, что свидетельствует о недостаточной изученности заболевания.

Целью нашей работы было изучить связь между показателями, характеризующими местный иммунитет кожи, клиническими проявлениями и микробной обсемененностью у детей, страдающих АД.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 27 детей с АД, медиана возраста которых составила 7,0 лет, интерквартильный размах – 2,0–11,0 лет. Критериями включения в исследование служили: наличие АД в соответствии с критериями Hanifin и Rajka, детский воз-

раст, наличие добровольного информированного согласия. Критерии не включения: использование системных и/или топических ГКС, топических ингибиторов кальциневрина, антибактериальных препаратов на протяжении не менее 30 дней до начала исследования, отказ от исследования.

Диагностика и терапия заболевания проводились в соответствии с действующим стандартом [7]. Тяжесть АД оценивалась с использованием шкалы SCORAD [8]. Оценка по этой шкале у детей основной группы на момент поступления составила 47,0 (31,0-67,0) баллов. Абсолютная динамика SCORAD рассчитывалась как разность значений показателя на момент заключительного и первичного осмотра.

Для сравнения были использованы 48 образцов кожи, полученных от детей, сопоставимых по возрасту с детьми основной группы, но без клинических признаков АД и гнойно-воспалительных заболеваний кожи. Образцы были взяты в процессе выполнения планового оперативного лечения разных хирургических заболеваний (грыжесечение, аппендэктомия и др.). У детей основной группы кожу забирали на границе видимо неизменной и пораженной кожи. Материал фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина в течение 24 часов. После фиксации он проводился через спирты восходящей концентрации в гистопроцессоре фирмы Leika, заливался в парафин. Из полученных блоков изготавливали срезы толщиной 5-6 мкм, которые после депарафинизации и регидратации окрашивали гематоксилином и эозином. При микроскопическом исследовании биоптата кожи определялись наличие, выраженность и характер воспалительного процесса, полуколичественно (в баллах) оценивали состав и выраженность клеточного инфильтрата, признаки васкулита, акантоза, спонгиоза, гиперкератоза, склероза, отека дермы и внутриклеточного отека эпидермиса. Для общей оценки выраженности изменений баллы суммировали.

Иммуногистохимическое исследование проводили на серийных парафиновых срезах толщиной 3-4 мкм. Депарафинизацию и демаскировку анти-

генов выполняли с помощью PTLINK. Блокирование эндогенной пероксидазы осуществляли 3% раствором перекиси водорода. Для устранения неспецифического связывания реагентов с тканевыми компонентами наносили на срезы 5% раствор бычьего сывороточного альбумина на фосфатном буфере. Срезы инкубировали с первичными антителами к CD1, CD4, CD8, а также к IgE, IgG, TGF β . В качестве вторичных антител и пероксидазного комплекса использовали универсальную визуализирующую систему на полимерной основе к мышинным и кроличьим антителам (фирма «Dako», Дания). Для визуализации реакции применяли раствор диаминобензидина DAB+ (фирма «Dako», Дания). Ядра клеток докрашивали гематоксилином Майера. В качестве положительного контроля антигена использовали срезы тканей, рекомендуемые фирмой-производителем.

Забор материала для микробиологического исследования производился однократно и одномоментно в утренние часы натощак, не позднее одних суток от момента поступления в стационар, до начала терапии ГКС и не менее, чем через 12 часов после применения каких-либо средств местной терапии. Материал для посева забирали с участка в области наибольшей выраженности кожного процесса, с непораженной кожи, а также с небных миндалин. Стерильный тампон вращательными движениями соприкасали с поверхностью кожи или слизистой, затем помещали в универсальную транспортную среду Стюарта. Посев, культивирование, идентификация и определение антибактериальной чувствительности выполнялись согласно действующей инструкции №075-0210 2010 г. «Микробиологические методы исследования биологического материала» [9].

Посев производили на кровяной агар, желточно-солевой агар (ЖСА), среду Эндо, среду Сабуро. Посевы культивировали: кровяной агар при 35-37°С в инкубаторе при 5-10% концентрации CO₂ в течение 24-48 часов; среду Эндо – при 35-37°С в аэробных условиях, в течение 24 часов; ЖСА – при 35-37°С в аэробных условиях в течение 24-48 часов; среду Сабуро-агар – при 25-30°С в аэробных условиях в течение 72 часов. При появлении роста на плотных питательных средах подсчитывали выросшие на чашках колонии микроорганизмов, отсеивали в пробирки со скошенным агаром. Выделенную чистую культуру идентифицировали классическими методами. Исследования проводились с использованием транспортных систем, питательных сред фирмы HIMEDIA (Индия).

Статистическая обработка материала проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0 непараметрическими методами. Коэффициент корреляции рассчитывался по Спирмену. Сравнение двух независимых переменных величин с помощью теста Манна-Уитни. При сравнении трех и более независимых переменных использовали медианный тест, при попарном сравнении переменных в этом случае применяли тест Краскела-Уоллиса (критерий χ^2). Для сравнения долей использовали точный критерий Фишера (Fisher exact test, two-tailed). Данные приведены в виде «медиана (нижняя квартиль – верхняя квартиль)». Для долей (%) рассчитывался 95% доверительный интервал (95% ДИ) по формулам Клоппера-Пирсона (Clopper-Pearson interval). Для определения связи между зависимой и несколькими независимыми переменными применяли регрессионный анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Так как подробная характеристика микробного пейзажа миндалин, пораженной и непораженной кожи, а также морфологическая картина кожи у детей с АД и их сопоставление с группой сравнения были опубликованы нами ранее, и ввиду ограниченности объема статьи, позволим себе не останавливаться на полном описании указанных вопросов, а лишь привести данные, требующиеся для достижения поставленной цели [10, 12, 13, 14, 17].

Сравнение морфологических показателей кожи детей с АД и группы сравнения приведено в **таблице 1**.

По результатам иммуногистохимического исследования наибольшие различия между представителями групп определялись в интенсивности экспрессии TGF- β , как в эпидермисе, так и в дерме. С помощью корреляционного анализа было установлено, что выраженность экспрессии TGF- β в инфильтрате и в эпителии достоверно положительно связаны между собой (**Табл. 2**). Кроме того, показатель позитивности TGF- β в воспалительном инфильтрате отрицательно коррелировал с величиной экспрессии IgE в эпителиальном слое, а также был напрямую достоверно связан с выраженностью акантоза.

Выраженность экспрессии CD1 в инфильтрате и в эпителии достоверно положительно связаны между собой ($R=0,82$, $p=0,004$). Степень окрашивания эпителия при использовании антител против IgE отрицательно коррелирует с показателем экспрессии CD1 (**Табл. 3**).

Таблица 1. Морфологическая характеристика кожи детей с АД и группы сравнения

Показатели	АД			Группа сравнения			p
	Me	Q25	Q75	Me	Q25	Q75	
Спонгиоз	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,7
Внутриклеточный отёк	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,4
Отёк дермы	1,0	0,0	2,0	1,0	0,0	1,0	0,1
Гиперкератоз	1,0	0,0	2,0	0,0	0,0	1,0	0,05
Плазмоциты	0,0	0,0	1,0	0,0	0,0	0,0	0,03
Склероз	2,0	1,0	2,0	1,0	0,0	1,0	0,001
Васкулит	1,0	0,0	2,0	0,0	0,0	0,0	$6 \cdot 10^{-5}$
Акантоз	1,0	1,0	2,0	0,0	0,0	1,0	$4 \cdot 10^{-5}$
Инфильтрат	2,0	1,0	2,0	0,0	0,0	1,0	$1 \cdot 10^{-8}$
Итоговая оценка препарата	8,0	7,0	11,0	3,0	2,0	4,0	$1 \cdot 10^{-11}$
IgE	0,5	0,0	2,0	0,0	0,0	2,0	0,8
IgG	2,5	2,0	3,0	1,0	0,5	1,0	$3 \cdot 10^{-6}$
TGFβ	3,0	3,0	3,0	2,0	2,0	2,0	$5 \cdot 10^{-8}$
CD4	0,0	0,0	3,0	0,0	0,0	0,0	0,07
CD8	0,0	0,0	1,0	0,0	0,0	0,0	0,05
CD1	2,5	2,0	3,0	2,0	1,0	2,0	$6 \cdot 10^{-4}$

Кроме того, определяется тенденция к достоверности связей между уровнем позитивности CD1 в воспалительном инфильтрате и рядом клинических характеристик поражения кожи, таких как наличие лихенификации, папул и эскориаций. Поскольку направленность этих связей отрицательная, можно предположить, что возрастание числа дендритных клеток в инфильтрате происходит параллельно снижению выраженности местных проявлений атопического дерматита.

Интенсивность экспрессии CD1 в эпителии, как и в инфильтрате, достоверно положительно

коррелирует с предшествующей антибактериальной терапией и отрицательно – со степенью позитивности IgE в эпителии. Статистически значимая отрицательная связь имеет место между выраженностью окрашивания на CD1 и наличием папул после лечения, то есть большое количество дендритных клеток в эпителии при АД может служить положительным прогностическим признаком.

Распространенность в инфильтрате клеток, несущих антиген CD4, находится в положительной корреляционной связи с наличием *S.aureus* на пораженной АД коже (Табл. 4). Кроме того, интен-

Таблица 2. Связь выраженности экспрессии TGF-β с морфологическими показателями у пациентов с АД

Анализируемые показатели	N	R Spearman	p
TGF-β строма & TGF-В эпителий	14	0,70	0,005
TGF-β строма & IgE эпителий	9	-0,71	0,03
TGF-β эпителий & акантоз	13	0,81	0,0009

Таблица 3. Связь выраженности экспрессии CD1 с клинико-лабораторными показателями у пациентов с АД

Анализируемые показатели	N	R Spearman	p
CD1 строма & CD1 эпителий	10	0,82	0,004
CD1 строма & IgE эпителий	7	-0,91	0,005
CD1 строма & лихенификация	12	-0,55	0,07
CD1 строма & папулы	12	-0,56	0,06
CD1 строма & эскориации	12	-0,53	0,08
CD1 эпителий & IgE эпителий	6	-0,93	0,007
CD1 эпителий & папулы после лечения	10	-0,65	0,04

Таблица 4. Связь выраженности экспрессии CD4 в строме (воспалительном инфильтрате) с клинико-лабораторными показателями у пациентов с АД

Анализируемые показатели	N	R Spearman	p
CD4 строма & <i>S. aureus</i> с пораженной кожи	12	0,66	0,02
CD4 строма & динамика сухости	13	0,58	0,04
CD4 строма & чешуйки	13	0,59	0,04
CD4 строма & лихенификация	13	-0,59	0,04
CD4 строма & папулы	13	-0,81	0,0007
CD4 строма & СРБ	10	-0,67	0,03

сивность экспрессии CD4 достоверно положительно коррелирует с наличием чешуек и динамикой такого симптома, как сухость кожи, отрицательно – с наличием папул, лихенификации и уровнем СРБ в крови. Таким образом, наличие *S. aureus* на пораженной коже ассоциировано с большим числом в воспалительном инфильтрате клеток с фенотипом CD4+ и более низкой активностью воспаления.

Количество CD8+ клеток в воспалительном инфильтрате достоверно положительно коррелирует с интенсивностью воспалительной инфильтрации, оцененной микроскопически в препарате, окрашенном гематоксилином-эозином ($R=0,71$, $p=0,05$)

Степень окрашивания стромы при использовании антител против IgE достоверно положительно коррелирует с наличием гиперкератоза в период обострения АД. Позитивность IgE в эпителии статистически значимо положительно связана с нали-

чием коагулазонегативных стафилококков (КНС) на непораженной АД коже (Табл. 5).

Выраженность экспрессии IgG в воспалительном инфильтрате достоверно отрицательно коррелирует с наличием *S. aureus* на непораженной коже ($R=-0,67$, $p=0,02$).

С помощью регрессионного анализа (прямой пошаговый метод) было установлено, что 57% дисперсии зависимой переменной «уровень IgG в воспалительном инфильтрате» описывается уравнением с двумя независимыми переменными: «наличие *S. aureus* на непораженной коже» и «наличие *S. aureus* на миндалинах» (характеристика регрессионного уравнения приведена в таблице 6). Учитывая знаки коэффициентов b , можно сделать заключение, что наличие *S. aureus* на непораженной коже и на миндалинах статистически значимо связано с низким содержанием IgG в воспалительном инфильтрате.

В регрессионное уравнение для расчета интен-

Таблица 5. Связь выраженности экспрессии IgE в строме (воспалительном инфильтрате) и эпителии с клинико-лабораторными показателями у пациентов с АД

Анализируемые показатели	N	R Spearman	p
IgE строма & гиперкератоз	8	0,75	0,03
IgE эпителий КНС непораженной кожи	8	0,72	0,04

Таблица 6. Характеристика уравнения регрессии для оценки уровня экспрессии IgG в воспалительном инфильтрате

Multiple $R=0,81$; Multiple $R^2=0,64$; Adjusted $R^2=0,57$

$F(2,9)=8,33$; $P=0,009$; Std.Err. of Estimate=0,18

Переменные	β	Std.Err. of β	b	Std.Err. of b	p
Intercept	-0,87	0,21	3,32	0,15	0,0000001
<i>S. aureus</i> непораженная кожа	-0,487	0,21	-0,64	0,15	0,003
<i>S. aureus</i> миндалины			-0,35	0,15	0,05

Таблица 7. Характеристика уравнения регрессии для оценки уровня экспрессии CD4 в воспалительном инфильтратеMultiple R=0,99; Multiple R²=0,98; Adjusted R²=0,976;

F(5,5)=80,93; P=0,0001; Std.Err. of Estimate=0,21

Переменные	β	Std.Err. of β	b	Std.Err. of b	p
Intercept	-	-	-3,15	0,32	0,0002
<i>S.aureus</i> атопическая кожа	1,03	0,06	2,80	0,17	0,00002
<i>S.aureus</i> миндалин	0,71	0,06	3,23	0,28	0,0001
БГСА миндалин	0,40	0,06	1,34	0,21	0,001
<i>S.aureus</i> непораженная кожа	0,11	0,07	0,34	0,21	0,16
КНС атопическая кожа	-0,06	0,06	-0,19	0,17	0,3

сивности экспрессии CD4 в воспалительном инфильтрате (зависимая переменная) при использовании прямого пошагового метода было включено 5 независимых переменных, их статистические характеристики приведены в таблице 7.

Как видно из таблицы, 98% вариабельности показателя экспрессии CD4 обусловлено инфекционными факторами. Трактовать полученное уравнение регрессии можно следующим образом: при АД большее количество CD4+ клеток в воспалительном инфильтрате ассоциировано с наличием *S. aureus* на пораженной и непораженной коже, обсемененностью миндалин β -гемолитическим стрептококком группы А (БГСА) и *S. aureus* и отсутствием на атопической коже КНС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая полученные результаты, можно предположить, что CD4+ клетки в инфильтрате являются регуляторными, вырабатывая TGF- β , они поддерживают иммунологическую толерантность к собственным антигенам. Побочным эффектом этого является акантоз и развитие толерантности к антигенам бактерий, заселяющих кожный покров. В результате снижается активность воспаления, что проявляется снижением уровня СРБ, наличием отрицательных корреляционных связей между интенсивностью экспрессии CD4 и морфологическими проявлениями дерматита. Антитела класса IgG против антигенов *S.aureus* подавляют рост последнего на непораженной коже и миндалинах, однако в отсутствие нейтрофилов опсонизация бактерий антителами не приводит к эффективной элиминации микроорганизмов на атопической коже. Избыточная активность T-reg клеток способствует хронизации воспалительного процесса, обострения которого могут иницииро-

ваться и поддерживаться инфекционными агентами. С другой стороны, недостаток регуляторной активности повышает риск развития аутоиммунных процессов, о чем свидетельствуют популяционные исследования, показывающие, что при наличии атопического дерматита вероятность возникновения аутоиммунных поражений соединительной ткани (дерматомиозит, склеродермия, системная красная волчанка, синдром Шегрена) в разы выше, чем при его отсутствии [2, 4, 5, 8].

ЛИТЕРАТУРА

1. Anti-Staphylococcus aureus-specific IgE in atopic dermatitis/C. Motala [et al.]/J. Allergy Clin. Immunol. – 1986. – Vol. 14. – P. 583–589.
2. Autoimmunity in atopic dermatitis: Biomarker or simply epiphenomenon?/F. Cipriani [et al.]/J. Derm. – 2014. – Vol. 41. – P. 569–576.
3. Baker, B.S. The role of microorganisms in atopic dermatitis/B.S. Baker//Clin. Exp. Immunol. – 2006. – Vol. 144. – P. 1–9.
4. Cipriani, F. Autoimmune diseases involving skin and intestinal mucosa are more frequent in adolescents and young adults suffering from atopic dermatitis/F. Cipriani, A. Marzatico, G. Ricci//J. of Dermatol. – 2017. – Vol. 44. – P. 1341–1348.
5. Connection of atopic disease in Japanese patients with juvenile dermatomyositis based on serum IgE levels / T. Ishida [et al.] // Clin. Rheumatol. – 1993. – Vol. 12. – P. 41–48.
6. Darsow, U. Eczema, Atopic Eczema and Atopic Dermatitis [Electronic resource]/U. Darsow, K. Eyerich, J. Ring//World Allergy Organization: site. – Mode of access: http://www.worldallergy.org/professional/allergic_diseases_center/atopiceczema/. – Date of access: 05.12.2015.
7. Immune reaction to *Pityrosporum ovale* in adult

- patients with atopic and seborreic dermatitis/M. Kiefer [et al.]//J. Am. Acad. Dermatol. – 1990. – Vol. 22. – P. 739–742.
8. The risk of autoimmune connective tissue diseases in patient with atopy: A nationwide population-based cohort study/Y.C. Hou [et al.]//Allergy Asthma Proc. – 2017. – Vol. 38. – P. 383–389.
 9. White Book of Allergy [Electronic resource]/eds: R. Pawankar [et al.]; World Allergy Org. – Mode of access: <http://www.worldallergy.org/UserFiles/file/WAO-White-Book-on-Allergy.pdf>. – Date of access: 12.10.2017.
 10. Адаскевич, В.П. Диагностические индексы в дерматологии/В.П. Адаскевич. – Москва: Бином. – 2014. – 341 с.
 11. Жерносек, В.Ф. Атопический дерматит / В.Ф. Жерносек, Т.П. Дюбокова//Аллергические заболевания у детей: руководство для врачей/В.Ф. Жерносек, Т.П. Дюбокова. – Минск: Новое знание, 2003. – Гл.4. – С. 241–274.
 12. Клинико-морфологическая характеристика кожи у детей с атопическим дерматитом/П.Г. Бедин, С.А. Ляликов, В.А. Басинский, А. Маршалэк, Т.Т. Штабинская, В.С. Алексинский//Журн. Гродн. гос. мед. ун-та. – 2018. – Т. 16, №4. – С. 428–434.
 13. Клинические протоколы диагностики и лечения аллергических заболеваний у детей [Электронный ресурс]/Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – Минск, 2014. – Режим доступа: http://minzdrav.gov.by/dadvfiles/000913_270327_829.pdf. – Дата доступа: 14.10.2016.
 14. Микробиологические методы исследования биологического материала: инструкция по применению №075-0210: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь от 19.03.2010/Н.Д. Коломиец [и др.]; М-во здравоохранения Респ. Беларусь [и др.]. – Минск : БелМАПО, 2010 – 129 с.
 15. Связь микробиоценоза миндалин с клинико-лабораторными показателями у детей, страдающих атопическим дерматитом/П.Г. Бедин, С.А. Ляликов, Т.В. Некрашевич, Л.В. Новомлинова, Н.И. Кривецкая//Клинич. инфектология и паразитология. – 2016. – Т. 5, №2. – С. 152–160.
 16. Связь микробной обсемененности визуально здоровых участков кожи с клинико-лабораторными показателями у детей, страдающих атопическим дерматитом/П.Г. Бедин, С.А. Ляликов, Т.В. Некрашевич, Л.В. Новомлинова, Н.Г. Солтан//Педиатрия. Вост. Европа. – 2015. – №4 (12). – С. 34–44.
 17. Связь микрофлоры пораженных участков кожи с клинико-морфологическими показателями у детей с атопическим дерматитом/П.Г. Бедин, С.А. Ляликов, Е.М. Шершень, А.В. Гриневич, О.В. Вежель, А.А. Максимович//Дерматовенерология. Косметология. – 2017. – Т. 3, №3. – С. 309–317.
 18. Частота выделения золотистого стафилококка с пораженных участков кожи у детей, страдающих атопическим дерматитом/П.Г. Бедин, С.А. Ляликов, Е.М. Шершень, А.В. Гриневич, О.В. Вежель, А.А. Максимович//Дерматовенерология. Косметология. – 2017. – Т. 3, №2. – С. 188–192.